

Racionalno liječenje dijabetesa tipa 2

Rational Management of Diabetes type 2

Vanja Zjačić-Rotkvić

Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma

Odjel za dijabetes

KB "Sestre milosrdnice"

10000 Zagreb, Vinogradska 29

Sažetak Šećerna bolest tipa 2 vrlo je česta bolest kojoj prevalencija progresivno raste s dobi. Uz patofiziologiju i klasifikaciju u članku se razrađuje konvencionalni i intenzivni pristup liječenju. Danas je dostupno pet skupina peroralnih lijekova za regulaciju glikemije. Te su skupine iscrpno prikazane uz naglasak da je uz primjenu lijekova za regulaciju glikemije jednako važno prevenirati komplikacije tog sindroma.

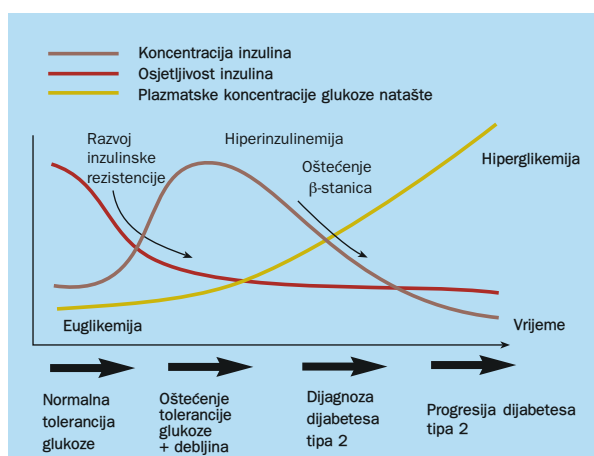
Ključne riječi: dijabetes tipa 2, pristup liječenju, skupine peroralnih antidijetika

Summary Diabetes mellitus type 2 is a common disease whose prevalence progressively rises with age. Besides pathophysiology and classification the article elaborates the conventional and intensive therapeutic approach. Five orally administered drug groups are today available. These groups are extensively presented emphasizing at the same time the fact that the prevention of complications is equally important as drug taking for regulation of glycaemia.

Key words: diabetes mellitus type 2, drug treatment, peroral antidiabetic groups

Patofiziologija šećerne bolesti tipa 2

Dijabetes melitus je kronična metabolička bolest koja nastaje zbog apsolutnog ili relativnog nedostatka inzulina. U osoba s normalnom tolerancijom glukoze možemo razlikovati bazalno lučenje inzulina koje se zbiva između obroka i kojim organizam kontrolira vlastitu produkciju glukoze te nagle poraste lučenja inzulina provocirane obrokom, tzv. postprandijalno lučenje inzulina. U tipu 2 šećerne bolesti već od najranijih stadija bolesti pretežno je oštećeno postprandijalno lučenje inzulina.



Slika 1. Razvoj inzulinske rezistencije i relativno oštećenje sekrecije inzulina vodi u progresiju dijabetesa tipa 2

Patofiziologija ovog tipa dijabetesa je međutim složenija, radi se o dvostrukome poremećaju, jer je osim poremećene funkcije beta-stanica gušterače smanjen i učinak inzulina u ciljnim stanicama. Disfunkcija beta-stanica od primarnog je značenja u postupnom nastanku hiperglikemije, koja se pojavljuje kada beta-stanica gušterače ne može više kompenzirati rezistenciju na djelovanje inzulina (slika 1). Sama inzulinska rezistencija ima bitnu ulogu u aterogenim procesima koji dovode do kardiovaskularnih komplikacija.

Tablica 1. Dijagnostičke vrijednosti u testu oralnog opterećenja glukozom (WHO, 1985.)

	Konzentracije glukoze u mmol/l			
	Puna krv		Plazma	
	venozna	kapilarna	venozna	kapilarna
ŠEĆERNA BOLEST				
natašte	$\geq 6,7$	$\geq 6,7$	$\geq 7,8$	$\geq 7,8$
u OGTT-u 120 min	$\geq 10,0$	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$	$\geq 12,2$
O T G				
natašte	$\leq 6,7$	$\leq 6,7$	$\leq 7,8$	$\leq 7,8$
u OGTT-u 120 min	6,7 - 10,0	7,8 - 11,1	7,8 - 11,1	8,9 - 12,2

OTG = ITG (oštećena tolerancija glukoze = impaired glucose tolerance)

Tablica 2. Dijagnostičke vrijednosti glikemije za šećernu bolest i druge kategorije hiperglikemije (ADA 1997, WHO 1998.)

	Koncentracije glukoze u mmol/l			
	Puna krv		Plazma	
	venozna	kapilarna	venozna	kapilarna
DIJABETES natašte u OGTT-u 120 min	$\geq 6,1$ $\geq 10,0$	$\geq 6,1$ $\geq 11,1$	$\geq 7,0$ $\geq 11,1$	$\geq 7,0$ $\geq 12,2$
O T G natašte u OGTT-u 120 min	$< 6,1$ 6,7 - 10,0	$< 6,1$ 7,8 - 11,1	$< 7,0$ 7,8 - 11,1	$< 7,0$ 8,9 - 12,2
O G N	5,6 - 6,1	5,6 - 6,1	6,1 - 7,0	6,1 - 7,0

OGN = IFG (oštećena glikemija natašte = impaired fasting glycemia)

Prevalencija i dijagnostika

Šećerna bolest tipa 2 vrlo je česta bolest kojoj prevalencija progresivno raste s dobi. U kavkaskoj populaciji dobi između 50 i 75 godina prevalencija se kreće oko 8%, a pretpostavlja se da će se broj oboljelih od šećerne bolesti udvostručiti u idućih 20-ak godina (1, 2). Povišena razina glukoze u krvi osnovni je dijagnostički parametar. Dijagnoza se relativno jednostavno postavlja u bolesnika s prisutnim simptomima i znakovima bolesti, dovoljan je slučajno uzet uzorak krvi u kojem je nađena vrijednost glukoze viša od 11,1 mol/l. U dvojbenim se slučajevima nakon prekonoćnog gladovanja izvodi test opterećenja s pokusnim obrokom ili sa 75 grama glukoze. Test se procjenjuje prema vrijednostima glikemije natašte i 120 minuta nakon opterećenja (tablica 1).

Klasifikaciju šećerne bolesti preporučila je Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) 1985, ali je 1997. godine Američko dijabetološko društvo (ADA) donijelo nove dijagnostičke kriterije i predložilo novu klasifikaciju, koju prihvaća i WHO. Promjene se odnose na klasifikaciju tipa 2 šećerne bolesti, gdje se uvodi novi stadij bolesti, tj. oštećenje glikemije natašte (glikemija natašte viša od

6,1 mmol/l). Nova klasifikacija šećerne bolesti uz dijagnostičke vrijednosti glikemije prikazana je na tablici 2. (3, 4).

Pristup liječenju

Racionalni pristup liječenju šećerne bolesti tipa 2 temelji se upravo na patofiziološkim spoznajama o dvostrukome poremećaju, kao i na rezultatima velikih epidemioloških studija kao što su United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (5), DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction), Kumamoto i sl., kojima su procjenjivani učinci regulacije glikemije na morbiditet i mortalitet od šećerne bolesti (tablica 3).

U svim studijama potvrđena je povezanost između postignute regulacije glikemije, procjenjivane prema vrijednostima glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) te učestalosti i težine kroničnih dijabetičnih komplikacija (tablica 4). Također je dokazano da najveći dio troškova medicinske skrbi dijabetičnih bolesnika nije povezan s farmakološkom kontrolom glikemije, nego s liječenjem kroničnih komplikacija, tj. nefropatije, retinopatije, neuropatije i ubrzane ateroskleroze (6). Stoga se kao ciljevi liječenja šećerne bolesti sve više ističu postizanje gotovo normalne razine glikemije u krvi natašte ($< 6,0$ mmol/l), kao i postprandijalno ($< 9,0$ mol/l) te razina HbA1c $< 7\%$ (American Diabetes Association) ili čak $< 6,5\%$ (International Diabetes Federation).

U nastojanjima za postizanjem dobre regulacije šećerne bolesti moramo računati na nekoliko klinički važnih i objektivnih prepreka. Prvo, šećerna bolest tipa 2 je progresivna bolest koja zapravo počinje mnogo ranije nego što se dijagnoza postavi, pa se često istodobno moraju liječiti i njezine komplikacije. Bolesnici trebaju postupno sve intenzivnije liječenje kako bi se u duljem vremenu održala zadovoljavajuća kontrola glikemije ("dijabetes je pokretni cilj"). Drugo, iako u liječenju tipa 2 šećerne bolesti danas postoji niz preparata, monoterapija ne zahvaća oba patofiziološka mehanizma, tj. i inzulinsku rezistenciju i smanjeno lučenje inzulina. Kombinacije više lijekova smanjuju suradnju bolesnika i povećavaju učestalost nepoželjnih nuspojava. Liječenjem također moraju biti obuhvaćeni i ostali čimbenici rizika za kardiovaskularne komplikacije kao što su debljina, povišen krvni tlak i dislipidemije.

Tablica 3. Pobol i smrtnost u osoba s tipom 2 šećerne bolesti

	INCIDENCIJA *
INFARKTI MIOKARDA	X 3
FATALNI INFARKTI MIOKARDA	X 2
MOŽDANI UDAR	X 3
AMPUTACIJE EKSTREMITETA	X20
	REDUKCIJA
OČEKIVANO TRAJANJE ŽIVOTA	20 - 30%

* (U osoba sa šećernom bolešću dijagnosticiranom u dobi od 50 godina uspoređeno s osobama bez šećerne bolesti)

Tablica 4. Bolja kontrola šećerne bolesti znači i manje komplikacija (5)

REDUKCIJA U HbA1c za 1%	SMANJENJE RIZIKA
Smrtnost zbog dijabetesa	21%
Srčani udar	14%
Mikrovaskularne komplikacije	37%
Periferni vaskularni poremećaji	43%

U liječenju šećerne bolesti možemo lučiti dva osnovna pristupa, konvencionalni i intenzivni. Konvencionalni pristup je postupan, stupnjevit, terapija se pojačava tek nakon što se ponavljano ne uspije postići zadovoljavajuća kontrola bolesti primijenjenim principom liječenja ("usmjeren na zatajivanje"). Intenzivirana terapija od početka je usmjerena na idealan cilj, npr. HbA1c < 7,0%, agresivna od samog postavljanja dijagnoze bolesti i obično pretpostavlja uporabu kombinacije preparata (7). Međutim, pri oba pristupa liječenju zapaženo je da se glukoza u krvi natašte i HbA1c s vremenom povisuju, zatajivanje liječenja nije posljedica slabljenja učinka lijekova nego slabljenja funkcije beta-stanice (8).

Niz godina, tj. nakon UGDP (University Group Diabetes Program) studije iz 1970. postojala je dvojba da li oralni lijekovi za regulaciju glikemije nepovoljno utječu na rizik od kardiovaskularnih komplikacija. Posebice se to odnosilo na preparate iz grupe sulfonilureje. Rezultati najveće epidemiološke studije, UKPDS, provedene u Velikoj Britaniji na više od 5000 dijabetičnih bolesnika pokazali su da sulfonilureja i inzulin ne utječu na makrovaskularne komplikacije, odnosno da je za ishod liječenja mnogo važnija postignuta kontrola glikemije nego odabir hipoglikemizantnog sredstva (9). UKPDS je također pokazala da dobra kontrola glikemije nije toliko djelotvorna u kontroli makrovaskularnih komplikacija koliko u kontroli mikrovaskularnih komplikacija. Kao objašnjenje pokušava se dokučiti je li prag glikemije za makrovaskularne komplikacije niži nego za mikrovaskularne, utjecaj postprandijalnih skokova glikemije na nastanak makrovaskularnih komplikacija, ili je tip 2 dijabetesa samo jedna od sastavnica sindroma inzulinske rezistencije koji je udružen s povećanim kardiovaskularnim rizicima.

Liječenje dijabetesa tipa 2

Sadašnje terapijske opcije u šećernoj bolesti tipa 2 jesu: prilagodba načina života (ili životnog stila), oralni hipoglikemizantni lijekovi (OHL) i inzulin. Tradicionalno se dijeta i fizička aktivnost, uz edukaciju o samokontroli i samoliječenju, smatraju osnovnim terapijskim principom koji se uvodi čim se ustanovi povišena razina glikemije natašte. Nažalost, tada već 50% bolesnika ima kronične dijabetične komplikacije. Uz to, mnogi liječnici i sami pacijenti imaju nerealna očekivanja od uspjeha koji se može postići medicinskom nutritivnom terapijom i modifikacijama načina života. Iako drastične promjene u dijeti i fizičkoj aktivnosti te smanjenje tjelesne težine mogu dovesti do dramatičnih redukcija u razini glukoze u krvi, takve promjene teško je održati. Samo manji broj bolesnika može održati normalnu razinu glikoziliranog hemoglobina dijetom i kontroliranom fizičkom aktivnošću (10), u ostalih se moraju primijeniti OHL ili inzulin (11, 12). Pri tome bolesnike valja upozoriti da oralno liječenje ili inzulin nisu zamjene za dijetu i fizičku aktivnost te da se ovi temeljni principi moraju paralelno nastaviti (11).

Pet skupina oralnih lijekova za regulaciju glikemije danas je dostupno za liječenje šećerne bolesti tipa 2. To su:

- 1) derivati sulfonilureje,
- 2) bigvanidi,
- 3) inhibitori alfa-glukozidaze,
- 4) tiazolidindioni ili glitazoni i
- 5) derivati benzojeve kiseline, odnosno glinidi.

Iako svaki ima različit mehanizam djelovanja, prema učincima se mogu podijeliti u grupu hipoglikemika koji stimuliraju lučenje inzulina i inhibiraju endogenu produkciju glukoze iz jetre, pa mogu dovesti do pada razine glikemije ispod normalnih vrijednosti te u grupu antihiperглиkemika koji poboljšavaju učinke inzulina u ciljnim tkivima, ali ne stimuliraju lučenje inzulina, ne inhibiraju endogenu produkciju glukoze i ne mogu prouzročiti hipoglikemije. Skupini hipoglikemika pripadaju sulfonilureje, glinidi i inzulin, dok su antihiperглиkemici metformin, inhibitori alfa-glukozidaze i glitazoni.

Sulfonilureje

Primarni način djelovanja sulfonilureja je stimulacija produkcije i lučenja inzulina iz beta-stanica gušterače. Sulfonilureje se vežu na specifične receptore na membranama beta-stanica, što dovodi do zatvaranja kalijevih kanala koji su ovisni o ATP-u. Nastaje depolarizacija membrane beta-stanica koja kao rezultat ima otvaranje kalcijevih kanala, ulazak kalcija u stanicu i stimulaciju oslobađanja inzulina (1, 12, 13, 14, 15).

Preparati sulfonilureje su najdulje upotrebljavani u monoterapiji šećerne bolesti, već od 50-ih godina prošlog stoljeća. Preparati iz prve generacije, klorpropamid i tolbutamid, danas su napušteni, u uporabi su preparati druge generacije, a u našoj zemlji: glibenklamid, glikvidon, gliklazid i glimepirid. Među njima najistaknutije mjesto ima glibenklamid (Euglucon, PLIVA) koji je ujedno i najviše propisivan oralni hipoglikemik u europskim zemljama, gdje se rabi u mikroniziranome obliku. Sulfonilureje se uglavnom dobro podnose, najčešća nepoželjna nuspojava im je hipoglikemija. Od ostalih nuspojava opisuje se crvenilo lica inducirano alkoholom, kožni osipi, gubitak apetita, mučnina, ekfolijativni dermatitis te iznimno krvne diskrazije. Sve su te nuspojave vrlo rijetke. Također povisuju tjelesnu težinu ako se uzimaju u višoj dozi dulje vrijeme, pa nisu prikladni za liječenje dijabetičara prekomjerne tjelesne težine.

Kao očekivani učinak preparata sulfonilureje procjenjuje se sniženje HbA1c za 1-2%, inicijalno ga postiže oko 70% bolesnika, ali se nakon pet godina učinak održi samo u oko 40% bolesnika (zatajivanje) (12, 13).

Među pojedinim lijekovima iz grupe sulfonilureje razlike postoje u putovima eliminacije, brzini nastupa djelovanja, stupnju hiperinzulinemije te trajanju učinka. Budući da se jedini izlučuje samo putem žuči, glikvidon je lijek izbora za bolesnike s kroničnom bubrežnom insuficijencijom (tablica 5).

Tablica 5. Karakteristike sulfonilureja

	trajanje učinka (sati)	doza (mg)	posebni učinci
glibenklamid (Euglucon, PLIVA)	5-20	2,5 - 20	
mikronizirani glibenklamid		1,75 - 14	
gliklazid	5-20	40 - 320	smanjuje agregaciju trombocita
glikvidon	5	15 - 180	rabi se u zatajivanju bubrega
glimepirid	24	1 - 6	

Bigvanidi

Bigvanidi pripadaju skupini antihiperglikemika, temeljni princip djelovanja je smanjivanje rezistencije na inzulin u jetri, kao i u perifernim tkivima. Također se pretpostavlja da smanjuju resorpciju glukoze u crijevu. Ne utječu na lučenje inzulina, nego smanjuju prekomjernu produkciju glukoze u jetri. Učinkovitost danas primjenjivanog bigvanida metformina slična je onoj preparata sulfonilureje (smanjuju HbA_{1c} za 1-2%), a prednost je nepostojanje rizika od težih hipoglikemija, blagi anorektički učinak te izostajanje debljanja. Do 1974. godine u američkim državama se od bigvanida primjenjivao fenformin, a u europskome području buformin i metformin. S obzirom na to da su uz liječenje fenforminom opisivani slučajevi laktacidoza, 1970-ih su bigvanidi bili povučeni iz terapije dijabetičnih bolesnika (12). Ova rijetka, ali najčešće fatalna komplikacija liječenja bigvanidima nastajala je zbog stimulacijskog učinka bigvanida na anaerobnu glikolizu i time produkciju laktata, a opažana je u bolesnika u kojih je postojalo bubrežno zatajivanje, oštećenje jetre ili druga stanja praćena hipoksijom (srčana i respiratorna insuficijencija). Fenformin koji je bio najučinkovitiji bigvanid nije se nikada vratio u liječenje šećerne bolesti, dok se od 1990-ih u liječenje intenzivnije vraća metformin uz koji su, ako se poštuju kontraindikacije, pojave laktacidoza iznimne (< 0,1% bolesnika).

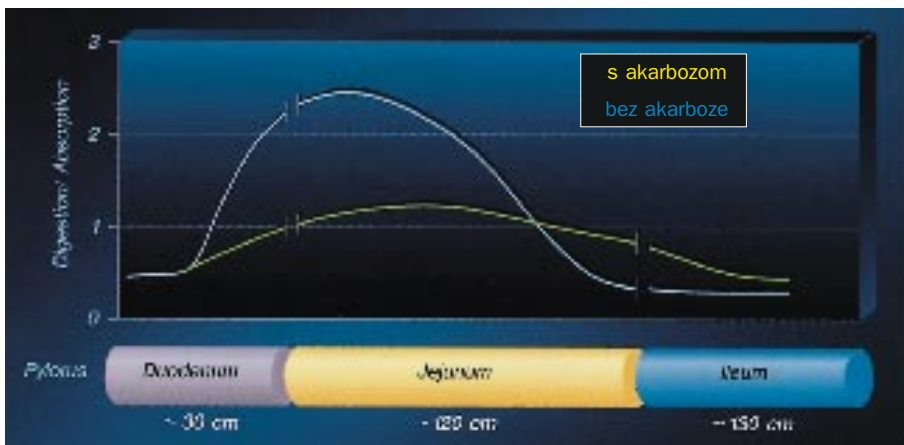
Nove dokaze o djelotvornosti metformina, odnosno novi zamah u liječenju, pružila je UKPD studija, rezultati koje su pokazali da je u pretilih osoba liječenih metforminom najveća redukcija u smrtnosti bolesnika (povezane s dijabetesom 42%, ukupne 36%), ili u pojavi srčanog infarkta (39%) u odnosu na bolesnike konvencionalno liječene samo dijetom. Rezultati za bolesnike liječene metforminom bili su bolji od onih liječenih sulfonilurejom ili inzulinom unatoč sličnoj reguliranosti glikemije. Moguće objašnjenje za ove povoljne učinke metformina nalazi se u učincima metformina i na druge čimbenike rizika za kardiovaskularne bolesti, kao što su dislipidemije i hiperkoagulabilnost. Metformin stimulira trombolizu smanjujući aktivnost PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (7, 8, 9, 16).

Osim već spomenute acidoze mliječne kiseline najčešće nepoželjne nuspojave uz liječenje metforminom su mučnine, metalni okus u ustima, povraćanje, dijareje, grčevi u trbuhu te malapsorpcija folata i vitamina B₁₂. Nuspojave od strane probavnog sustava su najčešće blage i prolazne, ali se pojavljuju u oko 30% bolesnika (1, 11, 13). Metformin se izlučuje putem bubrega, a vrijeme poluelimenacije je 4-8,7 sati. U našoj zemlji dostupni su preparati metformina od 500 mg te od 850 mg koji se mogu davati 1-3 puta na dan. Najviša doza metformina je 3000 mg na dan.

Zbog mehanizma djelovanja, odnosno zbog smanjenja inzulinske rezistencije danas se razmatra i primjena metformina u liječenju šećerne bolesti tipa 2 u djece (iznad 10 godina), u prevenciji šećerne bolesti te u liječenju sindroma policističnih jajnika.

Inhibitori alfa-glukozidaze

Inhibitori alfa-glukozidaze reverzibilno inhibiraju intestinalni enzim alfa-glukozidazu koji u tankom crijevu cijepa složene ugljikohidrate u monosaharide. Vežu se na receptorska mjesta enzima i sprječavaju digestiju ugljikohidrata u crijevu. Time se usporava i smanjuje postprandijalni porast koncentracije glukoze u krvi (slika 2). U tipu 2 šećerne bolesti mogu postići redukciju HbA_{1c} za oko 0,7% (0,5-1%). Ne dovode do hipoglikemije ako se ne primjenjuju u kombinaciji s hipoglikemicima, a



Slika 2. Odstupanje adsorpcije putem inhibitora α-glukozidaze

također smanjuju postprandijalne skokove inzulina zbog čega se pretpostavlja da popravljaju osjetljivost na inzulin. Reducirajući postprandijalnu razinu glukoze, smanjuju glukotoksični učinak na beta-stanicu. Nemaju značajnije sistemsko djelovanje, glavne nepoželjne nuspojave su od strane probavnog sustava. Dio nerazgrađenih ugljikohidrata dospijeva do proksimalnog dijela debelog crijeva, gdje dolazi do vrenja, pa su i glavne nuspojave nadutost, grčevi, flatulencija i dijareje. Zbog sklonosti opstipacijama bolje ih podnose osobe starije dobi u kojih ima i donekle povoljan učinak, dok ga teže prihvaćuju mladi i radno aktivne osobe (1, 7, 16). Na toleranciju mliječnih proizvoda ne utječe jer je enzim lak-taza beta-galaktozidaza.

Od inhibitora alfa-glukozidaza u kliničkoj su primjeni akarboza i miglitol, a u našoj zemlji registrirana je akarboza. Dostupna je u obliku tableta od 50 i 100 mg koje se uzimaju s prvim zalogajem glavnih obroka, ili se sažvaču neposredno prije obroka. Preporuča se početi od najniže moguće doze (25 do 50 mg) koju treba vrlo postupno povišivati. Na taj se način smanjuje učestalost i intenzitet nuspojave od strane probavnog sustava, pa je i suradnja bolesnika bolja, nastavljanjem terapije se i nuspojave znatno smanjuju.

Zbog nedostatka pouzdanih podataka, odnosno kontroliranih studija za sada se ne preporuča uzimanje akarboze trudnicama, dojiljama i pacijentima do 18 godina. Kontraindicirana je primjena akarboze u bolesnika koji imaju velike hernije, intestinalnu opstrukciju ili intestinalne ulkuse (odnosno stanja koja se pogoršavaju pri povećanom stvaranju plinova u crijevima). Vrlo rijetko zapažao se asimptomatski porast transaminaza u pojedinih osoba, posebice pri višim dozama akarboze primijenjenim u osoba niske tjelesne težine. Stoga se preporuča povremena kontrola jetrenih testova tijekom prve godine liječenja i primjena nižih doza u osoba s niskom tjelesnom težinom.

Mehanizam djelovanja akarboze i učinci pretežno na postprandijalnu glikemiju navode na preventivnu primjenu akarboze u početnim fazama šećerne bolesti, tj. u fazi oštećene tolerancije glukoze, gdje bi trebala usporiti progresiju u tip 2 šećerne bolesti (1, 18), kao i u terapiji reaktivnih hipoglikemija.

Tiazolidindioni (glitazoni)

Tiazolidindioni popravljaju kontrolu glikemije smanjujući rezistenciju perifernog tkiva, posebice masnog tkiva na inzulin i smanjuju produkciju glukoze iz jetre. Također snižuju razinu slobodnih masnih kiselina u cirkulaciji. Radi se o novome mehanizmu djelovanja, tj. o skupini lijekova koji se vežu na nuklearni receptor PPAR gama (peroxysome proliferator-activated receptor gamma), koji ima važnu ulogu u ekspresiji ključnih regulatornih gena u metabolizmu masti i ugljikohidrata (slika 3). Stimulirana je sinteza proteina osjetljivih na inzulin koji sudjeluju u metabolizmu glukoze (transportera za glukozu). To je prva skupina lijekova koji su rezultat farmakogenomskih istraživanja u šećernoj bolesti, tj. razvijanja novih lijekova koji utječu na genske mehanizme. Prvi lijek iz te skupine,

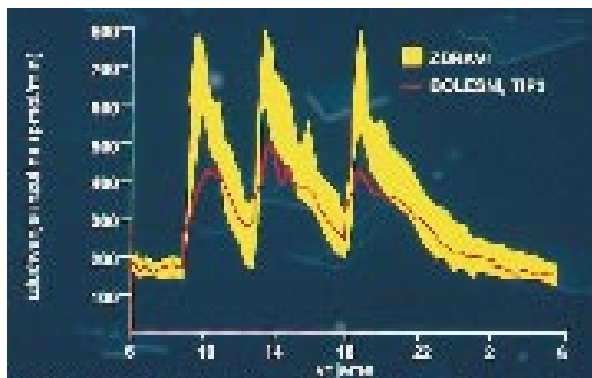


Slika 3. Mehanizam djelovanja glitazona (PIO = pioglitazon, RA = retinoična kiselina, PPAR γ = peroksisom proliferator - aktivator receptor, RXR = odnos retinoida i receptora)

troglitazon, povučen je nakon što je ustanovljen njegov hepatotoksični učinak, a danas su u američkim državama i Japanu u primjeni rosiglitazon i pioglitazon za koje nema dokaza o hepatotoksičnim učincima. Trenutačno u zemljama Europske zajednice, kao i u našoj zemlji glitazoni nisu dostupni, osim u kliničkim istraživanjima. Kao i za metformin ispituje se njegova djelotvornost u prevenciji šećerne bolesti te u sindromu policističnih jajnika (1, 19, 20). Kao najčešće nepoželjne nuspojave opisane su retencija tekućine s pojavom edema, anemija i porast tjelesne težine.

Glinidi (derivati benzojeve kiseline)

Mehanizam djelovanja sličan je djelovanju sulfonilureja, ali je stimulacija lučenja inzulina brža i kraća (1) i oponaša fiziološko lučenje inzulina (slika 4). Inzulinotropni učinak repaglinida također se ostvaruje zatvaranjem kalijevih kanala i povećanjem staničnog sadržaja kalcija, ali se repaglinid osim na receptore za sulfonilureju veže i na posebna receptorska mjesta (21). Rezultati *in vitro* i *in vivo* istraživanja pokazuju da je



Slika 4. Profil lučenja inzulina u zdravih i osoba s dijabetesom tipa 2

inzulintropni učinak glinida ovisan o koncentraciji glukoze, tj. djelotvorniji je pri višim koncentracijama glukoze u krvi.

Brži nastup djelovanja, kao i kraće djelovanje daju glinidima mjesto u liječenju prandijalne glikemije. Zbog kraćeg djelovanja manja je učestalost hipoglikemija koje bi se pojavljivale između obroka ili tijekom noći. Po učinku na smanjivanje HbA1c može se usporediti sa sulfonilurejama (1-2%). Poput sulfonilureje i glitazona dovodi do porasta tjelesne težine (7). Od glinida se u liječenju šećerne bolesti rabe repaglinid i nateglinid, a u našoj zemlji registriran je i u uporabi je repaglinid. On se metabolizira u jetri, izlučuje se samo putem žuči te je prikladan za primjenu u bolesnika s kroničnim zatajivanjem bubrega. Uzima se 15-ak minuta prije glavnih obroka, a prednost mu je da se može izostaviti ako je izostavljen i obrok. Pogodan je za primjenu u osoba starije životne dobi u kojih su česta oštećenja bubrega i jetre (ne oštećuje jetru), a i uzimanje obroka je nepredvidivo. Od nuspojava se mogu pojaviti prolazni poremećaji vida, mučnine ili dijareje i blaže hipoglikemije. Kontraindikacije za primjenu repaglinida su trudnoća i dojenje. Nalazi se u tabletama od 0,5 mg, 1 mg i 2 mg. Maksimalna dopuštena doza je 16 mg na dan, a pojedinačno 4 mg.

Inzulin

Inzulin se nalazi na kraju puta a liječenju bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Liječenje inzulinom počinjalo se kada se ni maksimalnim dozama oralnih lijekova nije postizala zadovoljavajuća regulacija šećerne bolesti, danas se smatra da je liječenje inzulinom korisno uključiti ranije, čim su vrijednosti HbA1c uz monoterapiju više od 9%. Obično se nadovezuje na oralne preparate koji se nastavljaju, a inzulin se dodaje u večernjoj dozi čime se nastoji djelovati na povećanu produkciju glukoze iz jetre i hiperglikemiju natašte. Za liječenje inzulinom šećerne bolesti tipa 2 vrijede isti principi kao i za liječenje šećerne bolesti tipa 1. Možda je jedino vrijedno napomenuti veću potrebu za inzulinima srednje dugog djelovanja zbog postojanja inzulinske rezistencije. Kako su postprandijalne hiperglikemije izrazitije u svim fazama šećerne bolesti tipa 2, sve više se razmatra uvođenje

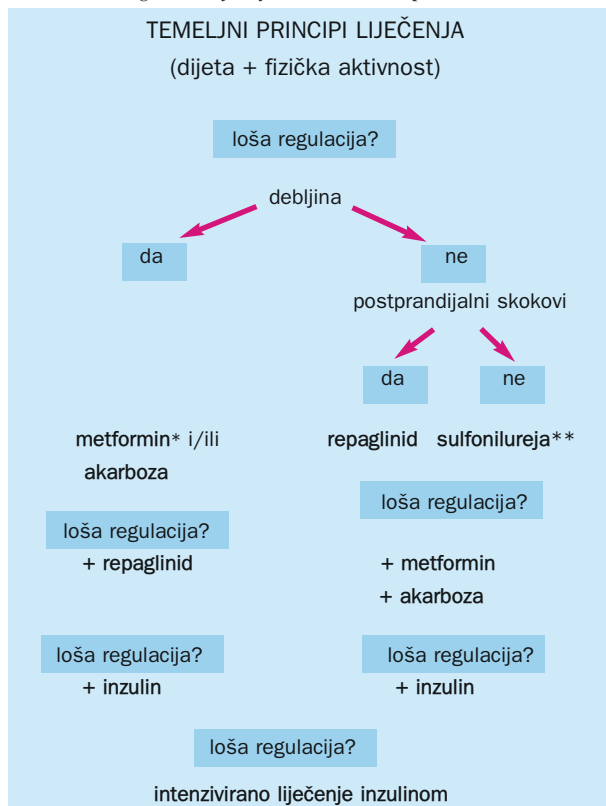
prandijalnih inzulina ultrakratkog djelovanja (inzulinskih analoga) u terapiju dijabetesa tipa 2.

Kombinacije oralnih lijekova za regulaciju glikemije

Šećerna bolest tipa 2 progresivna je bolest koja se u početku može liječiti jednim oralnim hipoglikemizantnim lijekom, ali je neminovno s vremenom dodati drugi ili čak treći OHL, a na kraju i inzulin. Kako se patofiziološki radi o dvostrukome poremećaju, tj. o rezistenciji na inzulin i o smanjenu lučenju inzulina, logično je da će se pri kombiniranju OHL voditi računa da se uključe lijekovi koji će djelovati na oba mehanizma (tablica 6).

Pri počinjanju monoterapije rukovodimo se prisutnošću prekomjerne tjelesne težine kao pokazateljem inzulinske rezistencije te prisutnošću postprandijalnih skokova glikemije. U adipoznih bolesnika liječenje se počinje antihiperglikemicima koji popravljaju osjetljivost na inzulin. To su: metformin, inhibitori alfa-glukozidaza i glitazoni. Kao drugi lijek mogu se dodati hipoglikemici: sulfonilureja, glinidi i inzulin. U mršavih bolesnika redosljed je obrnut (tablica 7).

Tablica 7. Algoritam liječenja šećerne bolesti tipa 2



Tablica 6. Kombinirano liječenje i dvostruki endokrini deficit u dijabetesu tipa 2

	inzulinska rezistencija	deficit beta-stanica
metformin + sulfonilureja	da	da
metformin + glitazoni	da	ne
metformin + akarboza	da	ne
sulfonilureja + glitazoni	da	da
sulfonilureja + akarboza	ne	da
glitazoni + akarboza	da	ne

* metformin (Gluformin, PLIVA), ** glibenklamid (Euglucon, PLIVA)

Zaključak

Šećerna bolest tipa 2 nije entitet nego sindrom od desetak različitih bolesti s različitim etiološkim zbivanjima (22). Izazov u budućnosti bit će razlučiti različite etiologije i liječiti šećernu bolest ne samo prema razini glikemije nego prema patogenetskim mehanizmima i prema rizicima od kardiovaskularnih bolesti. Uz primjenu lijekova za regulaciju glikemije jednako je važno i liječenje povišenoga krvnog tlaka, dislipidemija, hiperkoagulabilnosti te prevencija i liječenje komplikacija šećerne bolesti (inhibitori angiotenzinkonvertaze, antagonisti

receptora za angiotenzinkonvertazu, inhibitori protein kinaze C i sl.).

Pri odabiru liječenja mora se razmatrati glavni patogenetski poremećaj, ali i cijena liječenja. Novi su lijekovi značajnije skuplji od starih. Svi evidence-based podaci dobiveni su na temelju studija sa "starim" lijekovima, dok su studije s novim preparatima u tijeku. Šećerna bolest je primjer bolesti koja zahtijeva polipragmaziju, što nalaže temeljite prosudbe mogućih interakcija lijekova i suradnje bolesnika te nameće ponavljano isticanje potrebe pridržavanja temeljnih principa liječenja, prehrane i fizičke aktivnosti.

Literatura

- HEINE RJ. Current therapeutic options in Type 2 diabetes. *Euro J of Clin Invest* 1999; 29 (Supl 2): 17-20.
- BONORA E, MUGGEO M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in Type II diabetes: the epidemiological evidence *Diabetologia* 2001, 44: 2107-2114.
- METELKO Ž, PAVLIĆ-RENAR I, TOMIĆ M, BRATANIĆ N. New diagnostic criteria and classification of diabetes mellitus. *Diabetolog Croat* 2000; 29-2: 77-81.
- Anonymous. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation, Part 1: Diagnosis and Classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO/NCD/NCS,99.2, 1999.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.
- American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S.A. in 1997. *Diabetes care* 1998; 21: 296-309.
- CAMPBELL IW. Need for intensive, early glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Brit J Cardiol* 2000; 7:625-31.
- UKPDS Group. UKPDS 24: a 6-year randomised, controlled trial comparing sulphonylurea, insulin and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Int Med* 1998;128:165-75 .
- UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *UKPDS (34) Lancet*, 1998;352: 854-65.
- REASNER CH. Are the goals being achieved? EASD Satellite symposium After UKPDS-Achieving New Goals in Glycaemic Control, Jerusalem 2000, Programme and Abstracts.
- BODANSKY HJ. Diabetes. London: Times Mirror International Publishers Limited, 1994.
- TATTERSALL R. Traditional pharmacological management of non-insulin-dependent. *Diabetes Clin Invest Med* 1995;18: 288-95.
- CEFALU WT. Practical Guide to diabetes management, New York: CMD Publishing, 1998.
- ATWATER I, MEARS D, ROJAS E. Electrophysiology of the pancreatic beta-cell U: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky JM. ur. *Diabetes mellitus*. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers, 1996: 79-102.
- ASHCROFT FM, GRIBBLE FM. Tissue-specific effects of sulfonylureas. Lessons from Studies of cloned K (ATP) channels. *J Diabetes Complic* 2000; 14:192-6.
- SKYLER JS. The UKPDS: what does it mean for diabetes management? *Intern Diabetes Monitor*, 1999; 11: 1-5.
- FELIG PH, BERGMAN M. In: Felig Ph, Baxter JD, Frohman LA eds. *Endocrinology and metabolism*, New York: McGraw Hill inc. 1995: 1107-250.
- HOLMAN RR, NORTH BV, TUNBRIDGE FKE. Possible prevention of Type 2 Diabetes with acarbose or metformin. *Diabetic medicine* 2000; 17,(Supl 1): A4.
- MORRIS AD. The reality of type 2 diabetes treatment today. *I J Clin Pract* 2001; (Supl 121), 32-35.
- SMITH U. Pioglitazone: mechanism of action: *I J Clin Pract* 2001; (Supl 121) 13-19.
- OWENS DR. Repaglinide-prandial glucose regulator:a new class of oral antidiabetic drugs. *Diabetic medicine* 1998; 15 (Supl 4): S28- S36.
- De FRONZO RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131: 281-303.